

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 596**

51 Int. Cl.:
C07D 471/18 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08732558 .5**
96 Fecha de presentación: **20.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2139891**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **Derivados de azaadamantano 4-sustituidos y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:
23.03.2007 US 896751 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064, US

72 Inventor/es:
BUNNELLE, WILLIAM H

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 391 596 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de azaadamantano 4-sustituídos y métodos de uso de los mismos

5 **Campo Técnico**

La invención se refiere a derivados de azaadamantano 4-sustituídos, composiciones que comprenden tales compuestos, y tales compuestos y composiciones para su uso en la prevención o el tratamiento de afecciones y trastornos.

10

Descripción de la Tecnología Relacionada

Los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR), que pertenecen a la superfamilia de canales iónicos activados por ligandos (LGIC), están ampliamente distribuidos por todo el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), y activan el flujo de cationes, controlado por acetilcolina (ACh). Los nAChR se pueden dividir en receptores nicotínicos de la unión muscular (NMJ) y nAChR neuronales o receptores nicotínicos neuronales (NNR). Se entiende que los NNR juegan un papel importante en la regulación de la función del SNC y la liberación de muchos neurotransmisores, incluyendo, pero no limitados necesariamente a acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA. Por consiguiente, los receptores nicotínicos median una gama muy amplia de efectos fisiológicos, y han sido dirigidos al tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, la neurodegeneración, el dolor y la inflamación, la psicosis y la activación sensorial, el estado de ánimo y la emoción, entre otros.

20

Existen muchos subtipos de NNR en el SNC y periférico. Cada subtipo tiene un efecto diferente sobre la regulación de la función fisiológica global.

25

Por lo general, los NNR son canales iónicos que se construyen a partir de un ensamblaje pentamérico de proteínas subunitarias. Hasta la fecha se ha informado de dieciséis subunidades de nAChR, que se identifican como $\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$, γ , δ , y ϵ . De estas subunidades, nueve subunidades, $\alpha 2$ a $\alpha 7$ y $\beta 2$ a $\beta 4$, existen destacadamente en el cerebro de mamíferos. También existen múltiples complejos de nAChR funcionalmente distintos, por ejemplo cinco subunidades $\alpha 7$ pueden formar un receptor en forma de un pentámero funcional homomérico o las combinaciones de diferentes subunidades pueden formar complejos juntas como en el caso de los receptores $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 3\beta 4$ (véanse por ejemplo, Vincler, M., McIntosh, J. M., Targeting the $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor to treat severe pain, *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2007, 11 (7): 891-897; Paterson, D. y Nordberg, A., Neuronal nicotinic receptors in the human brain, *Prog. Neurobiol.* 2000, 61: 75-111; Hogg, R.C., Raggenbass, M., Bertrand, D., Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function, *Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol.*, 2003, 147: 1-46; Gotti, C., Clementi, F., Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology, *Prog. Neurobiol.*, 2004, 74: 363-396). Estas subunidades proporcionan una gran variedad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que representan los diversos subtipos de receptores.

30

35

40

Los NNR, en general, están implicados en diferentes funciones cognitivas, tales como el aprendizaje, la memoria, la atención, y por lo tanto en los trastornos del SNC, esto es, la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el dolor, y la dependencia del tabaco (véanse por ejemplo, Keller, J.J., Keller, A.B., Bowers, B.J., Wehner, J. M., Performance of alpha7 nicotinic receptor null mutants is impaired in appetitive learning measured in a signaled nose poke task, *Behav. Brain Res.*, 2005, 162: 143-52; Gundish, D., Nicotinic acetylcholine receptor ligands as potential therapeutics, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15 (9): 1221-1239; De Luca, V., Likhodi, O., Van Tol, H. H., Kennedy, J. L., Wong, A. H., Regulation of alpha7-nicotinic receptor subunit and alpha7-like gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder and schizophrenia, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2006, 114: 211-5).

45

50

El receptor $\alpha 7$ homomérico es uno de los receptores nicotínicos más abundantes, junto con los receptores $\alpha 4\beta 2$, en el cerebro humano, donde es intensamente expresado en el hipocampo, el córtex, los núcleos talámicos, el área tegmental ventral y la sustancia nigra (véanse por ejemplo, Broad, L. M., Sher, E., Astles, P. C., Zwart, R., O'Neill, M. J., Selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ligands for the treatment of neuropsychiatric diseases, *Drugs of the Future*, 2007, 32(2): 161-170).

55

El papel de los NNR $\alpha 7$ en la señalización neuronal en el SNC también ha sido investigado activamente (véanse por ejemplo, Couturier, S., Bertrand, D., Matter, J.M., Hernandez, M.C., Bertrand, S., Millar, N., Valera, S., Barkas, T., Ballivet, M., A neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit (alpha 7) is developmentally regulated and forms a homo-oligomeric channel blocked by alpha-BTX, *Neuron*, 1990, 5: 847-56). Se ha demostrado que los NNR $\alpha 7$ regulan la excitabilidad interneuronal, modulan la liberación de los neurotransmisores excitatorios e inhibidores, y conducen a efectos neuroprotectores en modelos experimentales *in vitro* de daño celular (véase por ejemplo,

60

Alkondon, M., Albuquerque, E. X., The nicotinic acetylcholine receptor subtypes and their function in the hippocampus and cerebral cortex, *Prog. Brain Res.*, 2004, 145: 109-20).

5 Estudios biofísicos han demostrado que los canales iónicos compuestos por subunidades $\alpha 7$, cuando se expresan en sistemas de expresión heterólogos, se activan y se desensibilizan rápidamente, y además, muestran una permeabilidad al calcio relativamente mayor en comparación con otras combinaciones de NNR (véase, por ejemplo, Dajas-Bailador, F., Wonnacott, S., Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signaling, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004, 25: 317-24).

10 Los ligandos de NNR han sido implicados también en el cese del hábito de fumar, el control del peso y como analgésicos potenciales (véanse por ejemplo, Balbani, A. P. S., Montovani, J. C., Recent developments for smoking cessation and treatment of nicotine dependence, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2003, 13 (7): 287-297; Gurwitz, D., The therapeutic potential of nicotine and nicotinic agonists for weight control, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1999, 8(6): 747-760; Vincler, M., Neuronal nicotinic receptors as targets for novel analgesics, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14 (10): 1191-1198; Bunnelle, W. H., Decker, M. W., Neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligands as potential analgesics, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2003, 13 (7): 1003-1021; Decker, M. W., Meyer, M. D., Sullivan, J. P., The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2001, 10 (10): 1819-1830; Vincler, M., McIntosh, J. M., Targeting the $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor to treat severe pain, *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2007, 11 (7): 891-897).

20 Se ha demostrado que los NNR $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ juegan un papel significativo en la potenciación de la función cognitiva, incluyendo aspectos del aprendizaje, la memoria y la atención (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). Por ejemplo, los NNR $\alpha 7$ han sido vinculados a afecciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, TDAH, la EA, el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con síndrome de Down, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, así como déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia (DCE), entre otras actividades sistémicas. El subtipo de receptor $\alpha 4\beta 2$ está implicado en la atención, la cognición, la epilepsia, y el control del dolor (Paterson, D. y Nordberg, A., *Neuronal nicotinic receptors in the human brain*, *Prog. Neurobiol.* 2000, 61: 75-111).

30 Ciertos compuestos, como el alcaloide vegetal nicotina, interaccionan con todos los subtipos conocidos de nAChR, justificando los profundos efectos fisiológicos de este compuesto. Se sabe que la nicotina proporciona, cuando se administra, una mejora del funcionamiento de la atención y cognitivo, una reducción de la ansiedad, una mejora de la activación sensorial, y efectos analgésicos y neuroprotectores. Tales efectos están mediados por el efecto no selectivo de la nicotina en una variedad de subtipos de receptores nicotínicos. No obstante, la nicotina también produce consecuencias adversas, tales como problemas cardiovasculares y gastrointestinales que interfieren a dosis terapéuticas, y su naturaleza adictiva y su toxicidad aguda son bien conocidas. Por consiguiente, existe la necesidad de identificar compuestos selectivos del subtipo que provoquen los efectos beneficiosos de la nicotina a la vez que eliminan o disminuyen los efectos adversos.

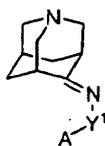
40 La actividad en los NNR puede ser modificada o regulada mediante la administración de ligandos de NNR selectivos del subtipo. Los ligandos pueden mostrar propiedades antagónicas, agonísticas, o agonísticas parciales y de este modo tienen potencial en el tratamiento de diversos trastornos cognitivos.

45 Aunque se conocen compuestos que demuestran actividad no selectivamente en una gama de subtipos de receptores nicotínicos incluyendo los NNR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, sería beneficioso proporcionar compuestos que interaccionen selectivamente con los NNR neuronales que contienen $\alpha 7$, NNR $\alpha 4\alpha 2$, o NNR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ en comparación con otros subtipos.

Compendio de la Invención

50 La invención se refiere a derivados de azaadamantano 4-sustituídos así como a composiciones que comprenden tales compuestos.

55 Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I),

donde

Y¹ es un enlace, -N(R^X)-C(O)-, -O-, N(R^X)-C(O)-N(R^Y)-, -O-C(O)-, o -N(R^Z)-; donde el radical -C(O) de N(R^X)-C(O)- y

-O-C(O)- se anclan a A de la fórmula (I);

A es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, o cicloalquenilalquilo; y

R^X , R^Y , y R^Z , en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Tales composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método descrito en la presente memoria, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad de los NNR, y más concretamente la actividad de los NNR $\alpha 7$, la actividad de los NNR $\alpha 4\beta 2$, o tanto la actividad de los NNR $\alpha 7$ como la actividad de los NNR $\alpha 4\beta 2$.

Un compuesto de la invención se puede utilizar en un método para modular la actividad de los NNR $\alpha 7$, la actividad de los NNR $\alpha 4\beta 2$, o tanto la actividad de los NNR $\alpha 7$ como la actividad de los NNR $\alpha 4\beta 2$. El método es útil para el tratamiento, la prevención, o el tratamiento y la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad de los NNR $\alpha 7$, la actividad de los NNR $\alpha 4\beta 2$, o tanto la actividad de los NNR $\alpha 7$ como la actividad de los NNR $\alpha 4\beta 2$ en mamíferos. Más concretamente, el método es útil para afecciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, el TDAH, la EA, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, los déficits cognitivos de la esquizofrenia (DCE), el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE), la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la disminución de la función de SNC asociada con lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, el cese del hábito de fumar, la isquemia, la sepsis, la curación de heridas, y otras complicaciones asociadas con la diabetes, entre otras actividades sistémicas y neuroinmunomoduladoras.

Los compuestos radiomarcados útiles para evaluar la afinidad de unión de los derivados de azaadamantano sustituidos a los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ también se describen en la presente memoria.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, y los métodos para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos se describen adicionalmente en la presente memoria.

Descripción Detallada de la Invención

Definición de Términos

Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra fórmula en la presente memoria, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. Son permisibles combinaciones de sustituyentes solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción.

Según se utiliza en la memoria y las reivindicaciones adjuntas, a no ser que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, incluyendo alquilo inferior, alquilo C1-C6 y alquilo C1-C3. El término "alquilo inferior" o "alquilo C1-C6" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C1-C3" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alquileo" indica un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no están limitados a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados, a acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butino, 2-pentino, y 1-butino.

El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo, un arilo bicíclico, o un arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado a un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un arilo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un arilo bicíclico fusionado a un fenilo. Los ejemplos representativos del anillo de arilo tricíclico, pero no están limitados a, antraceno, fenantreno, dihidroantraceno, fluorenilo, y tetrahidrofenantreno. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar insustituídos o sustituidos y se anclan al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido en los sistemas anulares.

El término "arilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo (fenilmetilo), 2-feniletilo, y 3-fenilpropilo.

El término "ciano" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -CN.

El término "cianoalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo ciano, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no están limitados a, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

El término "cicloalquilo" o "cicloalcano" según se utiliza en la presente memoria, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular hidrocarbonado saturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. El cicloalquilo monocíclico se puede anclar al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en el cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo de cicloalquilo monocíclico, o un sistema anular monocíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alqueno que contiene uno, dos, o tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano, y biciclo[4,2,1]nonano. Los cicloalquilos bicíclicos se ejemplifican mediante un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular bicíclico están conectados por un puente de alqueno de entre uno y cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares tricíclicos incluyen, pero no están limitados a, triciclo[3,3,1,0^{3,7}]nonano y triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos pueden estar insustituídos o sustituidos, y se anclan al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas anulares.

El término "cicloalquilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo.

El término "cicloalqueno" o "cicloalqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalqueno monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete, u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de cuatro miembros tienen un enlace doble, los sistemas anulares de cinco o seis miembros tienen uno o dos enlaces dobles, y sistemas anulares de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres enlaces dobles. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico. El anillo de cicloalqueno monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes de alqueno, consistiendo cada uno en uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono y conectando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del anillo. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. Los grupos cicloalqueno monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar insustituídos o sustituidos, y se anclan al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible contenido en los sistemas anulares.

El término "cicloalquenilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquenilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo, como se define en la presente memoria.

5 El término "etilendioxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-O-(CH_2)_2-O-$ en el que los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi se anclan a dos átomos de carbono adyacentes de un radical fenilo o naftilo, formando un anillo de seis miembros con los dos átomos de carbono adyacentes del radical fenilo o naftilo al que están anclados.

10 El término "halo" o "halógeno" según se utiliza en la presente memoria, significa $-Cl$, $-Br$, $-I$, o $-F$.

El término "haloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se remplazan por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

15 El término "heteroarilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de cinco miembros puede contener uno heteroátomo seleccionado entre O o S; o cuatro átomos de nitrógeno; o uno, dos, o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no están limitados a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico se ilustra mediante un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridinilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos, y se conectan al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los sistemas anulares.

35 El término "heteroarilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa a heteroarilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo, como se define en la presente memoria.

40 El término "heteroátomo" según se utiliza en la presente memoria, significa un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular heterocíclico monocíclico, bicíclico, o tricíclico, siempre que el heterociclo no sea 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, nafto[2,3-d][1,3]dioxol, o 2,3-dihidronafto[2,3-b][1,4]dioxina. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, o siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un enlace doble, y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de siete miembros contiene cero, uno, dos, o tres enlaces dobles y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos del heterociclo monocíclico incluyen, pero no están limitados a, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinosulfona), tiopiranilo, y tritanilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un sistema anular heterocíclico monocíclico puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están conectados por medio de un puente de alquileo que contiene uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los heterociclos bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, benzopiranilo, benzotiopiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, y 2,3-dihidro-1H-indolilo. Los heterociclos tricíclicos se ejemplifican por medio de un heterociclo

5 bicíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están conectados por medio de un puente de alquileo que consiste en uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Un ejemplo de un heterociclo tricíclico es aza-adamantano tal como 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos se conectan al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible contenido en los sistemas anulares, y pueden estar insustituídos o sustituidos.

10 El término "heterocicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo, como se define en la presente memoria.

15 El término "metilendioxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-O-(CH_2)-O-$ donde los átomos de oxígeno del grupo metilendioxi se anclan a dos átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo o naftilo, formando un anillo de cinco miembros con los dos átomos de carbono adyacentes del radical fenilo o naftilo al que están anclados.

El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $=O$.

20 El término "parenteralmente", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a los modos de administración, incluyendo intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutáneo, inyección e infusión intraarticular.

25 El término "portador farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria, significa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo sólidos, semisólidos o líquidos inertes no tóxicos. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como un propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones de tampón fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio de un experto en la técnica de las formulaciones.

40 El término "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables" según se utiliza en la presente memoria, incluye sales, zwitteriones, ésteres y amidas de los compuestos de fórmula (I) que son, dentro del criterio médico lógico, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares indebidas, están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso pretendido.

45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellas sales que son, dentro del criterio médico lógico, adecuadas para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares indebidas, y están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención o separadamente haciendo reaccionar un grupo funcional un grupo funcional base libre con un ácido orgánico adecuado.

50 Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no están limitadas a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato, y undecanoato.

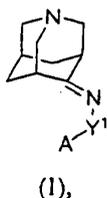
60 El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco," según se utiliza en la presente memoria, representa aquellos profármacos de los compuestos de la invención que son, dentro del criterio médico lógico, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares indebidas, conmensurados con una razón beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido.

El término "tautómero" según se utiliza en la presente memoria significa un desplazamiento protónico de un átomo de un compuesto a otro átomo del mismo compuesto donde dos o más compuestos estructuralmente distintos están en equilibrio entre sí.

- 5 Los términos "insustituido o sustituido" con referencia a los radicales arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, o heteroarilo de esta invención, como sustituyente, o como parte de un sustituyente, cada uno independientemente, según se utilizan en la presente memoria significan insustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes como se describe en la presente memoria más abajo, a no ser que se indique lo contrario. Los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi, $-G^1$,
 10 $-NO_2$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-SR^{1a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$,
 $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-N(R^b)(R^{3a})$, $-N(R^a)C(O)R^{1a}$, $-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$, $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-$
 NO_2 , $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-$
 $S(O)_2R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$,
 15 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$,
 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$, cianoalquilo, y haloalquilo; donde
 R^{1a} y R^{3a} en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, haloalquilo, G^1 , o $-(CR^6R^7)_n-G^1$;
 R^{2a} , en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, G^1 , o $-(CR^6R^7)_n-G^1$;
 R^{4a} , R^{5a} , R^6 , y R^7 , en cada aparición, son cada uno independientemente, halógeno, alquilo, o haloalquilo;
 R^a y R^b , en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo; m y n, en cada aparición, son
 20 cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, o 5;
 G^1 es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno, donde cada G^1 está sustituido o insustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi, $-NO_2$, $-OR^{1b}$, $-OC(O)R^{1b}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-SR^{1b}$, $-S(O)_2R^{2b}$,
 $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-N(R^a)S(O)_2R^{2b}$,
 25 $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-$
 $OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$,
 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-$
 $N(R^a)S(O)_2R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, cianoalquilo, y haloalquilo;
 R^{1b} y R^{3b} , en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo;
 30 R^{2b} , en cada aparición, es independientemente alquilo o haloalquilo; y
 R^{4b} y R^{5b} , en cada aparición, son cada uno independientemente, halógeno, alquilo, o haloalquilo.

Compuestos de la Invención

- 35 Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



donde

- 40 Y^1 es un enlace, $-N(R^X)-C(O)-$, $-O-$, $N(R^X)-C(O)-N(R^Y)-$, $-O-C(O)-$, o $-N(R^Z)-$;
 A es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, o cicloalquenilalquilo sustituido o insustituido; y
 R^X , R^Y , y R^Z , en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 está anclado a A de la fórmula (I) a través de un radical $-C(O)$, cuando Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-$ o $-O-C(O)-$, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-$ y R^X es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo concreto de R^X es hidrógeno.

- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-O-$. En otra realización más, Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-N(R^Y)-$, y R^X y R^Y son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos concretos de R^X y R^Y son hidrógeno.

- 55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-O-C(O)-$, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es

$-N(R^Z)-$ y R^Z es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo concreto de R^Z es hidrógeno.

5 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde A es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) o heteroarilo (for ejemplo, indolilo o piridinilo), cada uno de los cuales está sustituido o insustituido independientemente, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde A es arilalquilo (por ejemplo, bencilo o naftilmetilo) o heteroarilalquilo (por ejemplo, piridinilmetilo o indolilmetilo) donde el radical arilo del arilalquilo y el radical heteroarilo del heteroarilalquilo están cada uno independientemente sustituidos o insustituidos, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-$, A es arilo o heteroarilo, y R^X es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en los que R^X es hidrógeno.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-$, A es arilalquilo o heteroarilalquilo, y R^X es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en los que R^X es hidrógeno.

Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-O-$, A es arilo o heteroarilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-O-$, A es arilalquilo o heteroarilalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-N(R^Y)-$, A es arilo o heteroarilo, y R^X y R^Y son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en los que R^X y R^Y son hidrógeno.

35 Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-N(R^Y)-$, A es arilalquilo o heteroarilalquilo, y R^X y R^Y son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en los que R^X y R^Y son hidrógeno.

40 Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-N(R^Z)-$, A es arilo o heteroarilo, y R^Z es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en los que R^Z es hidrógeno.

Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde Y^1 es $-N(R^Z)-$, A es arilalquilo o heteroarilalquilo, y R^Z es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables. De este grupo de compuestos, los ejemplos de un subgrupo incluyen aquellos en los que R^Z es hidrógeno.

45 Los compuestos ilustrativos de fórmula (I) incluyen, pero no están limitados a:

O-2-naftiloxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona;

50 O-(pentafluorobencil)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona;

O-(4-clorofenil)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona;

O-(6-cloropiridin-3-il)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona;

55 *N'*-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iliden-1*H*-indol-3-carbohidrazida; y

O-benciloxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona.

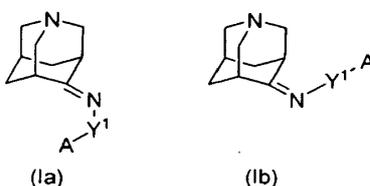
60 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener átomos de carbono o azufre sustituidos asimétricamente, y por lo tanto pueden existir, y ser aislados, en forma de estereoisómeros individuales (p. ej. enantiómero individual o diastereómero individual), mezclas de estereoisómeros (p. ej. cualquier mezcla de enantiómeros o diastereómeros) o mezclas racémicas de los mismos. Las formas ópticamente activas individuales

de los compuestos se pueden preparar por ejemplo, por medio de síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante resolución enzimática, mediante biotransformación, o mediante separación cromatográfica. Se debe entender que la presente invención abarca cualquier forma estereoisomérica racémica, ópticamente activa, o mezclas de sus diversas porciones, cuya forma posee propiedades útiles en la modulación de la actividad de los NNR, concretamente NNR $\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$, o tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. Cuando no se especifica la estereoquímica de los centros quirales presentes en las estructuras químicas ilustradas en la presente memoria, se pretende que la estructura química abarque los compuestos que contienen cualquier configuración de cada centro quiral, y sus mezclas.

En los presentes compuestos pueden existir isómeros geométricos. La invención contempla los diversos isómeros geométricos y sus mezclas resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono, un enlace doble carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterocicloalquilo. Los sustituyentes alrededor un enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno se designan por tener configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterociclo se designan por tener configuración cis o trans.

Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden existir en las formas representadas por las formulas (Ia) y (Ib):



Un experto en la técnica reconocerá que las fórmulas (Ia) y (Ib) representan enantiómeros cuando no está presente un centro quiral en $-Y^1-A$. No obstante, cuando $-Y^1-A$ no contiene uno o más centros asimétricos, los isómeros geométricos alrededor del enlace C=N serán diastereómeros.

Se debe entender que la fórmula (I) incluye la fórmula (Ia), (Ib), o mezclas de ambas en diversas proporciones. De este modo, los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), o las mezclas de ambos en diversas proporciones son útiles para modular los efectos de los NNR, y más concretamente los NNR $\alpha 7$, los NNR $\alpha 4\beta 2$, o los NNR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$.

Se debe entender que los compuestos descritos en la presente memoria pueden exhibir el fenómeno de la tautomería.

Los compuestos de esta memoria se pueden representar solo mediante una de las posibles formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas al nombrar los compuestos o dibujos de las fórmulas. Sin embargo, se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica, y sus mezclas, y no se debe limitar meramente a una de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas utilizadas en la denominación de los compuestos o dibujos de las fórmulas.

Amidas, Ésteres y Profármacos

Los profármacos son derivados farmacológicamente inactivos de un fármaco activo diseñado para mejorar alguna propiedad física o biológica no deseable, identificada. Las propiedades físicas son usualmente la solubilidad (demasiada o no suficiente solubilidad en lípidos o en agua) o relacionadas con la estabilidad, si bien las propiedades biológicas problemáticas incluyen metabolismo demasiado rápido o escasa biodisponibilidad que a su vez puede estar relacionada con una propiedad fisicoquímica.

Los profármacos se preparan usualmente mediante: a) formación de ésteres, hemiésteres, ésteres carbonato, ésteres nitrato, amidas, ácidos hidroxámicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich, y enaminas del fármaco activo, b) funcionalización del fármaco con grupos funcionales azo, glicósido, péptido, y éter, c) uso de polímeros, sales, complejos, fosforamidas, acetales, hemiacetales, y formas cetal del fármaco. Por ejemplo, véase Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publicaciones, John Wiley and Sons, New York (1988), págs. 97-118.

Los ésteres se pueden preparar a partir de sustratos de fórmula (I) que contienen o bien un grupo hidroxilo o un grupo carboxi por medio de un método general conocido por los expertos en la técnica. Las reacciones típicas de estos compuestos son sustituciones que remplazan uno de los heteroátomos por otro átomo, por ejemplo:

similares, y mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

5 Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar por medio de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monostearato de aluminio y gelatina.

10 En algunos casos, cono el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por medio del uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco puede depender de su tasa de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, una forma de fármaco administrada parenteralmente se puede administrar disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

15 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.

20 Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención se pueden incorporar a sistemas de liberación lenta o de liberación dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas. Estos se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

25 Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctida-poliglicólido. Dependiendo de la razón de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la tasa de liberación de fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

30 Las formulaciones inyectables se puede esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

35 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o tensioactivos y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o disolventes parenteralmente aceptable, no tóxico tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados, estériles como medio disolvente o suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de los inyectables se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico.

40 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, se mezclan uno o más compuestos de la invención con al menos un portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico y monostearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos.

55 En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponadores.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas cargadas de gelatina blanda y dura utilizando lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

5 Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, las grageas, las cápsulas, las píldoras, y los gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y pueden tener también una composición que libera el ingrediente o los ingredientes activos solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de los materiales útiles para retrasar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

10 Las composiciones para su administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a la temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan en compuesto activo.

15 Las formas de dosificación líquidas para su administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, nuez, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

20 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también coadyuvantes tales como agentes tensioactivos, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

25 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. Un compuesto de la invención deseado se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y conservantes o tampones necesarios cualesquiera según pueda requerirse. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, las gotas óticas, las pomadas oculares, los polvos y las se encuentren dentro del alcance de esta invención.

30 Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

35 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de esta invención, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

40 Los compuestos de la invención se pueden administrar también en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable, no tóxico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de los compuestos de la invención, estabilizadores, conservantes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticos usados separadamente o juntos.

45 Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), pág. 33 y siguientes.

50 Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y conservantes, tampones o propelentes necesarios cualesquiera. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, las pomadas oculares, los polvos y las soluciones se encuentren dentro del alcance de esta invención. Las composiciones líquidas acuosas de la invención también son particularmente útiles.

55 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos.

60 Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno alcalinos se pueden cuaternarizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y

yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De ese modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

5 Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido maleico, ácido oxálico, y ácido succínico.

10 Las sales de adición de bases se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de esta invención haciendo reaccionar un radical que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares, y cationes amonio cuaternario y amina no tóxicos
15 incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

20 Los profármacos de los compuestos de la invención se pueden transformar rápidamente in vivo en un compuesto parental de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Una discusión completa la proporcionan T. Higuchi y V. Stella, en *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 de the A.C.S. Symposium Series, y Edward B. Roche, ed., en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

25 **Métodos**

Los compuestos y las composiciones de la invención son útiles para modular los efectos de los NNR, y más concretamente de los NNR $\alpha 7$, los NNR $\alpha 4\beta 2$, o los NNR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. En particular, los compuestos y las composiciones de la invención se pueden utilizar para tratar o prevenir los trastornos modulados por los NNR $\alpha 7$, o
30 los NNR $\alpha 4\beta 2$, o los NNR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. Típicamente, tales trastornos se pueden aliviar modulando selectivamente los NNR $\alpha 7$, los NNR $\alpha 4\beta 2$, o los NNR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ en un mamífero, preferiblemente administrando un compuesto o composición de la invención, ya sea solo o combinado con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico.

35 Los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitados a aquellos especificados en los ejemplos o nombrados específicamente de otro modo, pueden modular, y a menudo poseen una afinidad, por los NNR, y más concretamente por los NNR $\alpha 7$, los NNR $\alpha 4\beta 2$, o los NNR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$. En cuanto a los ligandos de los NNR $\alpha 7$, los NNR $\alpha 4\beta 2$, o los NNR tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de numerosas enfermedades o afecciones mediadas por NNR $\alpha 7$, NNR $\alpha 4\beta 2$, o NNR
40 tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$.

Los ejemplos específicos de los compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o afecciones mediadas por los NNR $\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$, o tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ incluyen, pero no están limitados a, los compuestos descritos en los Compuestos de la Invención y también en los Ejemplos.
45

Los métodos para preparar los compuestos útiles en el método descrito en la presente memoria se pueden encontrar en Iriepa, I, et al. *J. Molec. Struct.* 1999, 509, 105; Flynn, D. L., et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1992, 2, 1613; Patente de los Estados Unidos Núm. 4.816.453; documento WO 94/00454; Patente de los Estados Unidos Núm. 5.280.028; Patente de los Estados Unidos Núm. 5.399.562; documento WO 92/15593;
50 Patente de los Estados Unidos Núm. 5.260.303; Patente de los Estados Unidos Núm. 5.591.749; Patente de los Estados Unidos Núm. 5.434.151; y Patente de los Estados Unidos Núm. 5.604.239.

Por ejemplo, se ha demostrado que los NNR $\alpha 7$ juegan un papel significativo en la potenciación de la función cognitiva, incluyendo aspectos del aprendizaje, la memoria y la atención (Levin, E.D., *J. Neurobiol.* 53: 633-640, 2002). Como tales, los ligandos de $\alpha 7$ son adecuados para el tratamiento de las afecciones y trastornos relacionados con la memoria y/o la cognición incluyendo, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención, el TDAH, la EA, el deterioro cognitivo suave, la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, y la demencia asociada con síndrome de Down, así como el DCE.
55

Además, se ha demostrado que los NNR que contienen $\alpha 7$ están implicados en los efectos citoprotectores de la nicotina tanto in vitro (Jonhala, R. B. y Buccafusco, J. J., *J. Neurosci. Res.* 66: 565-572, 2001) como in vivo (Shimohama, S. et al., *Brain Res.* 779: 359-363, 1998). Más concretamente, la neurodegeneración subyace a numerosos trastornos del SNC progresivos, incluyendo, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la demencia con
60

cuerpos de Lewy, así como la disminución de la función del SNC resultante de lesión cerebral traumática. Por ejemplo, el deterioro de la función de los NNR $\alpha 7$ por péptidos β -amiloides relacionados con la enfermedad de Alzheimer ha sido implicado como un factor clave en el desarrollo de déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q. S., Kawai, H., Berg, D. K., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 4734-4739, 2001). Los ligandos selectivos de $\alpha 7$ pueden influir en las rutas neuroprotectoras que conducen a una disminución de la fosforilación de la proteína tau, cuya hiperfosforilación es requerida para la formación de la maraña neurofibrilar en diferentes patologías relacionadas con tau tales como la enfermedad de Alzheimer y otras varias demencias (Bitner et al., Soc. Neuroscience, 2006 abst 325.6). Se ha demostrado que la activación de los NNR $\alpha 7$ bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). Como tales, los ligandos selectivos que potencian la actividad de $\alpha 7$ pueden contrarrestar los déficits de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Los NNR $\alpha 7$ también han sido implicados en aspectos del neurodesarrollo, por ejemplo la neurogénesis del cerebro (Falk, L. et al., Developmental Brain Research 142:151-160, 2003; Tsuneki, H., et al., J. Physiol. (London) 547:169-179, 2003; Adams, C.E., et al., Developmental Brain Research 139:175-187, 2002). Como tales, los NNR $\alpha 7$ pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones o trastornos asociados con el neurodesarrollo deteriorado, por ejemplo la esquizofrenia (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003).

Se ha demostrado que varios compuestos con una elevada afinidad hacia los NNR $\alpha 4\beta 2$ mejoran el funcionamiento atento y cognitivo en modelos preclínicos que son relevantes para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), una enfermedad caracterizada por síntomas principales de hiperactividad, falta de atención, e impulsividad. Por ejemplo, ABT-418, un agonista total de los NNR $\alpha 4\beta 2$, es eficaz en una variedad de modelos de cognición preclínicos. Se demostró en una prueba clínica controlada en 32 adultos que ABT-418 administrado transdérmicamente, era eficaz en el tratamiento de TDAH en general, y en déficits de atención/cognitivos en particular (Wilens, T.E.; Biederman, J.; Spencer, T.J.; Bostic, J.; Prince, J.; Monuteaux, M.C.; Soriano, J.; Fince, C.; Abrams, A.; Rater, M.; Polisner, D., The American Journal of Psychiatry (1999) 156(12), 1931-1937). Del mismo modo, ABT-418 mostró signos de eficacia en una prueba piloto de enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado en modelos animales de primate y roedor que ABT-089, un agonista parcial selectivo de $\alpha 4\beta 2$, mejora los déficits de atención, aprendizaje, y memoria. ABT-089 y otro agonista de $\alpha 4\beta 2$, la isproniclina han demostrado ser eficaces en pruebas clínicas piloto (Wilens, T.E.; Verlinden, M.H.; Adler, L.A.; Wozniak, P.J.; West, S.A. Biological Psychiatry (2006), 59(11), 1065-1070. Geerts, H., Curr. Opin. Invest. Drugs (2006), 7(1), 60-69). Además de la cognición, los compuestos que interaccionan con los NNR, $\alpha 4\beta 2$ ABT-594 y otros también son eficaces en modelos preclínicos y clínicos de dolor. Como tales, los ligandos que modulan la actividad tanto $\alpha 7$ como $\alpha 4\beta 2$ pueden tener un espectro más amplio de eficacia terapéutica en estados de enfermedad tales como aquellos que implican déficits cognitivos y de atención, dolor, enfermedades neurodegenerativas y otras.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por anomalías en la percepción, la cognición, y las emociones. La evidencia significativa sostiene la implicación de los NNR $\alpha 7$ en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., Mol. Med. 9:3-9, 2003; Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (activación) son uno de los rasgos distintivos de la esquizofrenia. Estos déficits se pueden normalizar por medio de los ligandos nicotínicos que funcionan en el NNR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Estudios más recientes han demostrado que la estimulación del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ también contribuye a los efectos de la nicotina en el modelo de ratón DBA/2 de activación sensorial (Radek et al., Psychopharmacology (Berl). 2006 187:47-55). De este modo, los ligandos de $\alpha 7$ y $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$ demuestran potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

Una población de NNR $\alpha 7$ o $\alpha 4\beta 2$ en la médula espinal modulan la neurotransmisión que ha sido asociada con los efectos mitigadores del dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. y Changeux, J.P., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:2803-2807, 2001). Los ligandos de NNR $\alpha 7$ y/o $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$ demuestran potencial terapéutico para el tratamiento de estados de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, así como dolor crónico incluyendo dolor inflamatorio y dolor neuropático.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de una afección o trastorno que afecta a la memoria, la cognición, la neurodegeneración, el neurodesarrollo, y la esquizofrenia.

El deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (DCE) a menudo limita la capacidad de los pacientes para funcionar normalmente, un síntoma tratado no adecuadamente por los tratamiento comúnmente asequibles, por ejemplo, el tratamiento con un antipsicótico atípico (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 44: 477-501, 2001). Dicho déficit cognitivo se ha relacionado con la disfunción del sistema colinérgico nicotínico, en particular con la disminución de la actividad en los receptores $\alpha 7$ (Friedman, J. I. et al., Biol. Psychiatry, 51: 349-357, 2002). De este modo, los activadores de los receptores $\alpha 7$ pueden proporcionar un tratamiento útil para potenciar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que están siendo tratados con antipsicóticos atípicos. Por consiguiente, la combinación de un ligando de NNR $\alpha 7$ y uno o más antipsicóticos atípicos ofrecería una utilidad terapéutica

mejorada. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, clozapina, risperidona, olanzapina, quietapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona, y similares.

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados (esto es, administrados simultáneamente) con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como la administración de los compuestos de la invención y cada uno de los agentes farmacéuticos adicionales, en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se pueden administrar juntos al paciente un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en una composición de dosificación oral individual que tenga una proporción fija de cada ingrediente activo, tal como un comprimido o una cápsula; o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas.

15 Cuando se utilizan las formulaciones de dosificación separadas, se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (p. ej., concurrentemente) los compuestos de la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales o en momentos separadamente escalonados (p. ej., sucesivamente).

20 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del compuesto activo o los compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para el paciente, las composiciones y el modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la gravedad de la afección que está siendo tratada y del estado y el historial médico previo del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, se encuentra dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado.

30 Cuando se utiliza en los tratamientos anteriores u otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención en forma pura o, cuando dichas formas existen, en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención representa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico que atienda dentro del criterio médico lógico. El nivel de la dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra en el conocimiento práctico de la técnica iniciar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado.

45 La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano o un animal oscila de alrededor de 0,10 µg/kg de peso corporal a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal. Las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de alrededor de 0,10 µg/kg de peso corporal a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para la administración. Por consiguiente, las composiciones de una sola dosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas hasta alcanzar la dosis diaria.

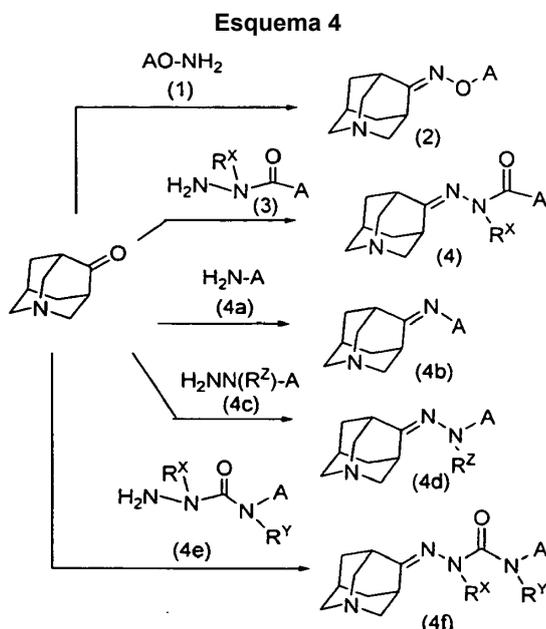
Métodos para la Preparación de los Compuestos de la Invención

55 Se pretende que esta invención abarque compuestos de la invención cuando se preparan mediante procedimientos sintéticos o mediante procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención mediante procedimientos metabólicos incluyen los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que se producen *in vitro*.

60 La síntesis de los compuestos de fórmula (I) donde los grupos R^X, R^Y, R^Z, y A tienen los significados que se han mostrado en la sección Compendio de la Invención a no ser que se indique lo contrario, se ilustra en los Esquemas 4 y 5.

Según se utiliza en las descripciones de los esquemas y los ejemplos, se pretende que ciertas abreviaturas tengan los siguientes significados: BOC para terc-butoxicarbonilo; BSS solución salina equilibrada; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; y Tris para tris(hidroximetil)aminometano.

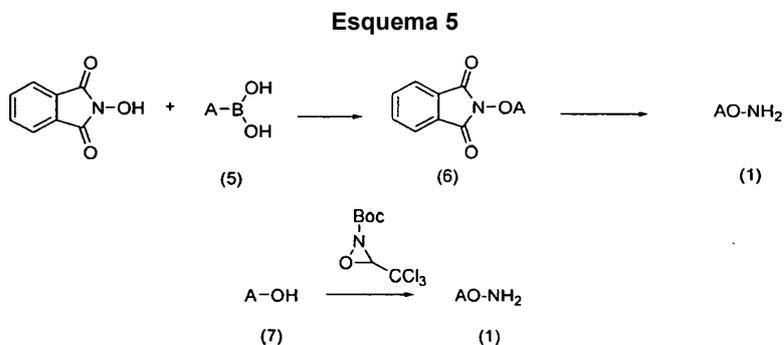
- 5 Los compuestos de general fórmula (I) se pueden preparar a partir de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona utilizando los procedimientos generales esbozados en el Esquema 4.



- 10 Los éteres de hidroxiamina de fórmula (I), se pueden tratar con 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (preparada como refieren Becker, D.P. y Flinn, D.L. en *Synthesis* 1992, 1080-1082), para proporcionar los éteres de oxima de fórmula (2). La conversión de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona en los compuestos de fórmula (4) se puede lograr por medio de reacción con las hidrazidas de fórmula (3). Ambas reacciones se llevan a cabo generalmente en condiciones ácidas en las que el ácido se añade antes de la reacción o está presente en forma de una sal de ácido de (I) o (3), a un intervalo de temperatura de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 80°C, en un disolvente tal como etanol.

- 15 La 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona se puede tratar también con las aminas de fórmula (4a), las hidrazinas de fórmula (4c) y las semicarbazidas de fórmula (4e) para proporcionar los compuestos de fórmula (4b), (4d) y (4f) respectivamente, utilizando procedimientos similares a los conocidos en la bibliografía. Muchas de las aminas de fórmula (4a) e hidrazinas de fórmula (4c) son asequibles comercialmente. Las semicarbazidas de fórmula (4e) se pueden preparar a partir de isocianatos o hidrazinas utilizando procedimientos análogos a los descritos en *J. Med. Chem.* (2003) 46, 1493-1503.

- 25 Los éteres de hidroxiamina de fórmula (1) se pueden preparar utilizando los procedimientos generales ilustrados en el Esquema 5.



- 30 Los ácidos borónicos de fórmula (5) cuando se tratan con N-hidroxifthalimida utilizando condiciones conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, a través de condiciones de reacción de acoplamiento cruzado mediado por

5 cobre, proporcionan los compuestos de fórmula (6). Por ejemplo, los ácidos borónicos de fórmula (5) e hidroxifitalimida en presencia de una sal de cobre y una base y en un disolvente tal como pero no limitado a diclorometano o 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de tamices moleculares, se pueden convertir en los compuestos de fórmula (6). La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura que oscila de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 150°C. Los ejemplos de las sales de cobre incluyen, pero no están limitados, a $\text{Cu}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$, CuCl , y $\text{CuBr}\cdot\text{S}(\text{CH}_3)_2$. Los ejemplos de las bases incluyen, pero no están limitados a piridina, 4-dimetilaminopiridina, y trietilamina.

10 El tratamiento de (6) con monohidrato de hidrazina en disolventes tales como pero no limitados a cloroformo, metanol o mezclas de los mismos proporciona los éteres de hidroxiamina (1).

15 Alternativamente, los éteres de hidroxiamina de fórmula (I) se pueden obtener a partir de alcoholes de fórmula (7) como se describe en Chem. Commun., 2000, 975-976; mediante tratamiento con una base seguido de 2-(triclorometil)-1,2-oxaziridin-3-carboxilato de terc-butilo. Los ejemplos de las bases adecuadas para tal conversión incluyen, pero no están limitados a, hidruro de sodio, n-butil litio, y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente por debajo de la temperatura ambiente y en un disolvente tal como, pero no limitado a, éter, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos.

20 Las hidrazidas de fórmula (3) se pueden preparar utilizando metodología análoga a las conocidas en la técnica. Por ejemplo, acilando los cloruros de ácido de fórmula $\text{AC}(\text{O})\text{Cl}$ (preparados a partir de los ácidos correspondientes) con las hidrazinas apropiadas de fórmula $\text{NH}(\text{R}^X)\text{NH}_2$.

25 Se apreciará que los esquemas sintéticos y los ejemplos específicos ilustrados en la sección de Ejemplos sintéticos son ilustrativos y no se debe interpretar que limitan el alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

30 Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reaccionantes concretos empleados y los sustituyentes presentes en los reaccionantes utilizados. A no ser que se especifique de otro modo, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción se pueden seleccionar fácilmente por los expertos normales en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos Sintéticos. Las reacciones se pueden elaborar de la manera convencional, p. ej. eliminando el disolvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, pero no limitadas a, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A no ser que se describa de otro modo, las sustancias de partida y los reactivos son asequibles comercialmente o pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de materiales asequibles comercialmente utilizando métodos descritos en la bibliografía química.

40 Las experimentaciones rutinarias, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en el momento adecuado en la secuencia de reacción del método están incluidas en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; cuyos ejemplos se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

45 La síntesis de los compuestos de la invención se puede completar por medio de métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos antes en la presente memoria y en los ejemplos específicos.

50 Las sustancias de partida, si no fueran asequibles comercialmente, se pueden preparar mediante procedimientos seleccionados a partir de técnicas de química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, similares estructuralmente, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

55 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, éste se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos descritos en la presente memoria utilizando una sustancia de partida ópticamente activa (preparada, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o mediante resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermedios utilizando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

60 De un modo similar, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un isómero geométrico puro como sustancia de partida, o mediante resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermedios utilizando un procedimiento convencional tal como separación cromatográfica.

Los compuestos de la invención y los procedimientos para elaborar los compuestos por el método de la invención se entenderá mejor mediante la referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que ilustren y no limitan el alcance de la invención.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

O-2-Naftiloxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona

10

Ejemplo 1A

2-(2-naftiloxi)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3A, sustituyendo ácido 2-naftilborónico por ácido 4-clorofenilborónico.

Ejemplo 1B

20 O-(2-naftil)hidroxilamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3B, sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 3A. RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,55 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 3 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 160 (M+H).

25

Ejemplo 1C

O-2-naftiloxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona

30 Se combinaron 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (74 mg, 0,49 mmoles) (preparada como se informa en: Becker, D.P. y Flinn, D.L. *Synthesis* 1992, 1080-1082) y el Ejemplo 1B (78 mg, 0,48 mmoles) en un tubo de ensayo. Se añadió etanol (4 mL), seguido de HCl concentrado (0,1 mL). The mezcla se calentó hasta ebullición durante 30 segundos, y la solución resultante se dejó enfriando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se cristalizó en etanol (1 mL) y acetato de etilo (5 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal hidrocioruro. RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 2,18 (t, $J = 13$ Hz, 2H), 2,34 - 2,49 (m, 3H), 3,10 - 3,16 (m, 1 H), 3,65 - 3,76 (m, 4 H), 3,77 - 3,84 (m, 1 H), 3,83 - 3,90 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 2 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,64 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,73 - 7,85 ppm (m, 3 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 293 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 2

40

O-(pentafluorobencil)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona

Se añadió O-(perfluorobencil)hidroxilamina · HCl sólido (167 mg, 0,669 mmoles, Aldrich Chemical Co.) a una solución calentada de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (102 mg, 0,675 mmoles) (preparada como se informa en: Becker, D.P. y Flinn, D.L. *Synthesis* 1992, 1080-1082) en etanol (1 mL). La mezcla se agitó calentando para disolver todos los sólidos. Se dejó que la solución casi incolora se enfriara a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se cristalizó en etanol al 10% en acetato de etilo (3 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal hidrocioruro. RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 1,87 - 2,06 (m, 2 H), 2,22 (c, $J = 3$ Hz, 1 H), 2,24 - 2,37 (m, 2 H), 2,83 (s, 1 H), 3,30, (m, 1H), 3,43 - 3,57 (m, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 3,66 - 3,78 (m, 2 H), 5,15 - 5,24 ppm (m, 2 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 347 (M+H)⁺; Anal. $C_{16}H_{15}N_2OF_5 \cdot HCl$ requiere C, 50,21; H, 4,21; N, 7,32. Encontrado C, 50,20; H, 3,99; N, 7,22.

45

50

Ejemplo 3

55 O-(4-Clorofenil)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona

Ejemplo 3A

N-(4-Clorofenoxi)ftalimida:

60

Se añadió piridina (0,37 mL, 4,6 mmoles) a una suspensión de N-hidroxiftalimida (664 mg, 4,1 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (635 mg, 4,1 mmoles), y tamices moleculares en polvo 4 A (1,02 g) en CH_2Cl_2 (20 mL). Se añadió monohidrato de acetato cúprico (812 mg, 4,1 mmoles), y la mezcla se agitó abierta a la atmósfera a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió gel de sílice (10 g), y la suspensión se concentró hasta sequedad a vacío. El

residuo se aplicó a la parte superior de una columna de cromatografía instantánea, y se hizo eluir con hexanos:acetato de etilo (80:20) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,79 - 7,87 (m, 2 H), 7,88 - 7,95 ppm (m, 2 H).

5 Ejemplo 3B

O-(4-Clorofenil)hidroxilamina

10 Se añadió hidrato de hidrazina (0,56 mL, 12 mmoles) a una solución del Ejemplo 3A (820 mg, 3,0 mmoles) en cloroformo (37 mL) y metanol (4 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió gel de sílice (10 g), y la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se aplicó a la parte superior de una columna de cromatografía instantánea y se hizo eluir con hexanos:acetato de etilo (80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de la amina libre. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con HCl/dioxano (4M, 1 mL). La solución se calentó a reflujo y se diluyó con la adición gradual de acetato de etilo (50 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal hidrocioruro. RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H).

Ejemplo 3C

20 O-(4-Clorofenil)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona

25 El Ejemplo 3B (63 mg, 0,35 mmoles) se añadió a una solución templada de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (53 mg, 0,35 mmoles) (preparada como se informa en: Becker, D.P. y Flinn, D.L. *Synthesis* 1992, 1080-1082) en etanol (2 mL). La mezcla se agitó calentando para disolver todos los sólidos. La solución se dejó estar a temperatura ambiente durante la noche, y la cristalización se inició rascando con una varilla de vidrio. La suspensión resultante se calentó para disolver los sólidos, y se dejó enfriar gradualmente a 0°C para completar la precipitación. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se recristalizó en etanol (1 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal hidrocioruro. RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 2,13 (t, $J = 13$ Hz, 2 H), 2,30 - 2,47 (m, 3 H), 3,06 (s, 1 H), 3,57 - 3,87 (m, 6 H), 4,00 (s, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 7,25 - 7,34 ppm (m, 2 H); MS (DCI/ NH_3) m/z 277/279 ($M+H$)⁺; Anal. $C_{15}H_{17}N_2OCl$ HCl requiere C, 57,52; H, 5,79; N, 8,94. Encontrado C, 57,24; H, 5,82; N, 8,62.

Ejemplo 4

35 O-(6-Cloropiridin-3-il)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona

Ejemplo 4A

2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3A, sustituyendo ácido 6-cloropiridin-3-ilborónico por ácido 4-clorofenilborónico.

Ejemplo 4B

45 O-(6-cloropiridin-3-il)hidroxilamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3B, sustituyendo el Ejemplo 4A por el Ejemplo 3A. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1 H), 8,26 ppm (d, $J = 3$ Hz, 1 H).

50 Ejemplo 4C

O-(6-Cloropiridin-3-il)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona

55 Una solución de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (120 mg, 0,80 mmoles) (preparada como se informa en: Becker, D.P. y Flinn, D.L. *Synthesis* 1992, 1080-1082) en etanol (3,6 mL) se añadió al Ejemplo 4B (152 mg, 0,84 mmoles). Se añadió HCl concentrado (12 M, 0,2 mL), y la solución se calentó a reflujo durante 5 minutos, y se dejó estar a temperatura ambiente durante 60 horas. La solución se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH , 90:10:1). La amina libre (70 mg) se disolvió en acetato de etilo caliente (3 mL) y se añadió una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (46 mg, 0,24 mmoles) en acetato de etilo caliente (1 mL). La solución se calentó a reflujo, a continuación se dejó enfriar gradualmente a -10°C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal p-toluenosulfonato: RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 2,07 - 2,21 (m, 2 H), 2,33 - 2,47 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,05 - 3,10 (m, 1 H), 3,62 - 3,74 (m, 4 H), 3,75 -

3,88 (m, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,41 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 3 H), 8,29 ppm (d, $J = 3$ Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 278/280 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

N-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iliden-1*H*-indol-3-carbohidrazida

Ejemplo 5A

Hidrazida de ácido 1*H*-indol-3-carboxílico

El ácido indol-3-carboxílico (500 mg, 3,1 mmoles) se agitó a temperatura ambiente con tionilo cloruro (5 mL, 68 mmoles) durante 20 horas. La solución se concentró a vacío y el residuo se recogió en éter (10 mL) y se concentró hasta sequedad (repetido tres veces) para asegurar la eliminación del cloruro de tionilo. El sólido resultante se disolvió en éter (5 mL) y se añadió a una solución enfriada con hielo de hidrato de hidrazina (600 mg, 12 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL). Al cabo de 30 minutos, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con NaOH al 5% y agua, y se secó a vacío a 50°C. La hidrazida bruta se recrystalizó en etanol del 95% para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 7,11 - 7,22 (m, 2 H), 7,42 (dd, $J = 7$, 2 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,02 - 8,08 ppm (m, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 176 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

N-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iliden-1*H*-indol-3-carbohidrazida

Una mezcla de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (65 mg, 0,43 mmoles) (preparada como informan Becker, D.P. y Flinn, D.L. en *Synthesis* 1992, 1080-1082) y el Ejemplo 5A (80 mg, 0,46 mmoles) se combinó en un tubo de ensayo con etanol (7 mL). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 M, 0,04 mL), y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se disolvieron los sólidos. La solución se dejó estar a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se concentró a vacío. El residuo se trituró con etanol al 10% en acetato de etilo (7 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal hidrocioruro. RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 1,94 (d, $J = 13$ Hz, 2 H), 2,08 (ancho, s, 3 H), 2,26 (d, $J = 12$ Hz, 2 H), 3,38 - 3,58 (m, 4 H), 3,69 (d, $J = 12$ Hz, 2 H), 7,16 - 7,28 (m, 2 H), 7,46 (dd, $J = 6$, 1 Hz, 1 H), 7,93 - 7,98 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8,09 ppm (dd, $J = 6$, 2 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

O-Benciloxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona

Una mezcla de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona (45 mg, 0,30 mmoles) (preparada como informan Becker, D.P. y Flinn, D.L. en *Synthesis* 1992, 1080-1082) e hidrocioruro de O-benzilhidroxilamina (Aldrich, 51 mg, 0,32 mmoles) se combinaron en un tubo de ensayo con etanol (3 mL). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 M, 0,1 mL), y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se disolvieron los sólidos. La solución se dejó estar a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (0,7 mL), y la solución se diluyó con acetato de etilo (5 mL). El precipitado de color blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (2 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal hidrocioruro. RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 1,89 - 2,07 (m, 2 H), 2,15 - 2,37 (m, 3 H), 2,85 (s, 1H), 3,42 - 3,85 (m, 7 H), 5,08 (s, 2 H), 7,24 - 7,40 ppm (m, 5 H); MS (DCI/NH₃) m/z 257 (M+H)⁺; Anal. C₁₆H₂₀N₂O·2HCl requiere C, 58,36; H, 6,73; N, 8,51; Encontrado C, 58,61; H, 6,49; N, 8,48.

Determinación de la Actividad Biológica

Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como ligandos para los NNR $\alpha 7$, se evaluaron los compuestos de la invención de acuerdo con el análisis de unión [³H]-DPPB. Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como ligandos para los NNR $\alpha 4\beta 2$, se evaluaron los compuestos de la invención de acuerdo con el análisis de unión a [³H]-citisina, que se realizaron como se describe más abajo.

Unión a [³H]-Citisina

Se determinó la unión a los NNR de tipo $\alpha 4\beta 2$ de acuerdo con condiciones que fueron modificadas a partir de los procedimientos descritos por Pabreza L. A., Dhawan, S., Kellar K. J., [3H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, *Mol. Pharm.* 39: 9-12, 1991. Se descongelaron lentamente a 4°C fracciones enriquecidas en membranas de cerebro de rata menos cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE), se lavaron y se resuspendieron en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM/Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron muestras que contenían 100-200 μ g de proteína y [³H]-citisina 0,75 nM (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN

Life Science Products, Boston, MA) en un volumen final de 500 μ L durante 75 minutos a 4°C. Se sometieron a ensayo siete concentraciones de diluciones log de cada compuesto por duplicado. No se determinó la unión específica en presencia de (-)-nicotina 10 μ M. Se aisló la radiactividad unida mediante filtración a vacío sobre placas de filtro de fibra de vidrio previamente humedecidas (Millipore, Bedford, MA) utilizando un aparato de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y después se enjuagaron rápidamente con 2 mL de tampón BSS enfriado con hielo (NaCl 120 mM/KCl 5 mM/CaCl₂ 2 mM/MgCl₂ 2 mM). Se añadió cóctel de centelleo Packard MicroScint-20® (40 μ L) a cada pocillo y se determinó la radiactividad utilizando un aparato Packard TopCount®. Se determinaron los valores de la CI₅₀ mediante regresión no lineal en el soporte lógico Microsoft Excel®. Los valores de K_i se calcularon a partir de las CI₅₀ utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = CI_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$.

Unión a [³H]-DPPB

Se determinó la unión de [³H]-DPPB, yoduro de [³H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano, al NNR de tipo $\alpha 7$ utilizando fracciones enriquecidas en membranas de cerebro de rata menos cerebelo o córtex humano (ABS Inc., Wilmington, DE) como describen Anderson, D.J.; Bunnelle, W.; Surber, B.; Du, J.; Surowy, C.; Tribollet, E.; Marguerat, A.; Bertrand, D.; Gopalakrishnan, M. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2008), 324, 179-187 que se incorpora a la presente memoria como referencia. En resumen, se descongelaron los sedimentos a 4°C, se lavaron y se resuspendieron con un Polytron a un ajuste de 7 en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Se incubaron siete concentraciones de dilución log de los compuestos de ensayo que contenían 100-200 μ g de proteína, y [³H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs) en un volumen final de 500 μ L durante 75 minutos a 4°C por duplicado. Se determinó la unión no específica en presencia de metillicaconitina 10 μ M. Se recogió la radiactividad unida sobre placas de recogida FB Millipore MultiScreen® previamente empapadas con polietilenimina al 0,3% utilizando una cosechadora celular Packard, se lavó con 2,5 mL de tampón enfriado con hielo, y se determinó la radiactividad utilizando un contador Packard TopCount Microplate beta. Se determinaron los valores de CI₅₀ mediante regresión no lineal en Microsoft® Excel o Assay Explorer. Los valores de K_i se calcularon a partir de las CI₅₀ utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = CI_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$. Se obtuvo [³H]-DPPB de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos más abajo.

Preparación de Yoduro de [metil-³H]2,2-Dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano

El yoduro de [metil-³H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-3-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano utilizado en el análisis de unión a [³H]-DPPB anterior se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Etapa 1: Preparación de (S,S)-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de t-butilo

Se añadió trietilamina (20 mL) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 mmoles, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmoles, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 mL) y la mezcla se calentó en nitrógeno a 100°C durante 7 días. La mezcla oscura se enfrió a la temperatura ambiente, y se aisló el producto precipitado resultante por filtración, se lavó con tolueno (15 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título. El producto filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar un producto adicional: MS (DCI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de (S,S)-2-Metil 5-(6-fenil-piridazin-3-il)-25-diaza-biciclo[2,2,1]heptano

El producto obtenido de la Etapa 1 (3,41 g, 9,7 mmoles) se disolvió en ácido fórmico (20 mL) y se trató con formalina (37% en peso, 1,0 g, 12,3 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora, y la solución parda resultante se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH (95:5:1) para proporcionar el compuesto del título: MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparación de [³H]-yoduro de (S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2,2,1]heptano ([³H]-DPPB)

Se combinó [³H]yoduro de metilo en tolueno (250 mCi en 0,1 mL, 85 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) con una solución del producto obtenido en la Etapa 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 μ moles en 0,45 mL). El vial se tapó y se dejó que la mezcla reaccionara durante la noche a la temperatura ambiente. Se añadió metanol y los disolventes se evaporaron para dar 42 mCi. El producto se recogió en metanol para su purificación mediante HPLC.

Etapa 4: Purificación mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

Se evaporaron hasta sequedad aproximadamente 7 mCi de [³H]-DPPB y el residuo se disolvió en un total de aproximadamente 4,5 mL de acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (15:85:0,1). Se elaboraron aproximadamente 0,9 mL por inyectable en una columna Phenomenex® Luna® C18(2) (5 micras, 250 mm x 4,6 mm DI) utilizando un sistema para HPLC Agilent. Se hizo eluir [³H]-DPPB mediante una fase móvil en gradiente de B al 10% a B al 20% en 20 minutos donde la fase móvil A = ácido trifluoroacético en agua al 0,1% y la Fase Móvil B = ácido trifluoroacético en acetonitrilo al 0,1% a una velocidad de flujo de aproximadamente 1 mL/minuto. La detección de los picos y los cromatogramas se obtuvieron con un detector UV de longitud de onda variable Agilent ajustado a 275 nm. Las fracciones que contenían [³H]-DPPB se recogieron aproximadamente a los 14 minutos utilizando un colector de fracciones Agilent. Las fracciones se combinaron y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en etanol del 100% en volumen (2 mL) para dar 0,7 mCi.

Etapa 5: Determinación de la Pureza y la Actividad Específica

Se analizó [³H]-DPPB utilizando un sistema de HPLC Agilent serie 1100 que consistía en una bomba cuaternaria, un cargador automático de muestras, y un detector UV de fotodiodos. Se conectó un detector de radiactividad Packard Radiomatic A 500 con el sistema de HPLC. Para la radiodetección, se utilizaron una célula de flujo de 500 µL y una proporción 3:1 de cóctel de centelleo Ultima-Flo M con respecto a la fase móvil de la HPLC. Los análisis se realizaron utilizando una columna Phenomenex® Luna® C18(2) (5 micras, 250 mm x 4,6 mm ID). La fase móvil consistió en un gradiente que empezaba con B al 10% y se iba incrementando hasta B al 20% en 20 minutos seguido de un incremento hasta B al 90% en 1 minuto y mantenimiento en B al 90% durante 9 minutos, donde la Fase Móvil A = ácido trifluoroacético en agua al 0,1% y la Fase Móvil B = ácido trifluoroacético en acetonitrilo al 0,1%. La velocidad de flujo se ajustó a aproximadamente 1 mL/minuto y la detección de UV se ajustó a 275 nm.

Los compuestos de la invención mostraron típicamente valores de unión (K_i) por debajo de 10 micromolar en uno o en ambos de estos análisis (unión a [³H]-Citisina o a [³H]-DPPB). Los compuestos preferidos tuvieron unos valores K_i que oscilaron de 0,01 nanomolar a 100 nanomolar en uno o ambos análisis de unión.

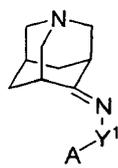
Los compuestos de la invención son ligandos en los NNR $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, o NNR tanto $\alpha 4\beta 2$ como $\alpha 7$ que modulan la función de los NNR $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, o los NNR tanto $\alpha 4\beta 2$ como $\alpha 7$ alterando la actividad del receptor o la señalización. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas que activan el receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor NNR $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, o tanto $\alpha 4\beta 2$ como $\alpha 7$ o agonistas que activan el receptor. La unión a los receptores $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, o tanto $\alpha 4\beta 2$ como $\alpha 7$ también desencadena procesos de señalización claves que afectan a diferentes quinasas y fosfatasas e interacciones proteína-proteína que son importantes para los efectos sobre la memoria, la citoprotección, la transcripción de genes y la modificación de enfermedades.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma radiomarcada que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico encontrado muy abundantemente en la naturaleza. Los radioisótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo incluyen, pero no están limitados a, ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, y ¹²⁵I, respectivamente. Los compuestos que contienen otros radioisótopos de estos y/o otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

En general se prefieren los compuestos que contienen los radioisótopos tritio (³H) y ¹⁴C por su fácil preparación y detectabilidad. Los compuestos radiomarcados de esta invención se pueden preparar mediante métodos generales bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales compuestos radiomarcados pueden ser preparados convenientemente llevando a cabo los procedimientos descritos en Ejemplos y Esquemas de más arriba sustituyendo un reactivo radiomarcado fácilmente asequible por un reactivo no radiomarcado. Los compuestos radiomarcados de la invención se pueden utilizar como patrones para determinar la eficacia de los ligandos de NNR $\alpha 7$ en análisis de unión tales como los análisis descritos más arriba.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I),

5 donde

Y^1 es un enlace, $-N(R^X)-C(O)-$, $-O-$, $-N(R^X)-C(O)-N(R^Y)-$, $-O-C(O)-$, o $-N(R^Z)-$;

A es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, o cicloalquenilalquilo donde el arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, El radical arilo de arilalquilo, el radical heteroarilo de heteroarilalquilo, el radical heterociclo de heterocicloalquilo, el radical cicloalquilo de cicloalquilalquilo, y el radical cicloalqueno de cicloalquenilalquilo están cada uno sustituidos o insustituidos independientemente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi, $-G^1$, $-NO_2$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-SR^{1a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-N(R^b)(R^{3a})$, $-N(R^b)C(O)R^{1a}$, $-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$, $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$, $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$, cianoalquilo, y haloalquilo; donde

R^{1a} y R^{3a} , en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, haloalquilo, G^1 , o $-(CR^6R^7)_n-G^1$;

R^{2a} , en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, G^1 , o $-(CR^6R^7)_n-G^1$;

R^{4a} , R^{5a} , R^6 y R^7 , en cada aparición, son cada uno independientemente, halógeno, alquilo, o haloalquilo;

R^a y R^b , en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo;

m y n, en cada aparición, son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, o 5;

G^1 es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno, donde cada G^1 está sustituido o insustituido

independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi, $-NO_2$, $-OR^{1b}$, $-OC(O)R^{1b}$, $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-SR^{1b}$, $-S(O)_2R^{2b}$, $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-C(O)R^{1b}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^b)(R^{3b})$, $-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-N(R^a)S(O)_2R^{2b}$, $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)S(O)_2R^{2b}$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$, $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$, cianoalquilo, y haloalquilo;

R^{1b} y R^{3b} , en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo;

R^{2b} , en cada aparición, es independientemente alquilo o haloalquilo; y

R^{4b} y R^{5b} , en cada aparición, son cada uno independientemente, halógeno, alquilo, o haloalquilo; y

R^X , R^Y , y R^Z , en cada aparición, son cada uno independientemente, alquilo, o haloalquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-$ o $-O-C(O)-$, donde Y^1 está anclado a A de la fórmula (I) a través de un radical $-C(O)-$, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-$ y A es arilo o heteroarilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y^1 es $-N(R^X)-C(O)-$ y A es arilalquilo o heteroarilalquilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y^1 es $-O-$, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y^1 es $-O-$ y A es arilo o heteroarilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y^1 es $-O-$ y A es arilalquilo o heteroarilalquilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en O-2-naftiloxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona;

O-(pentafluorobencil)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona;

O-(4-clorofenil)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona;

O-(6-cloropiridin-3-il)oxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona;

N'-1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-4-iliden-1*H*-indol-3-carbohidrazida; y

5 O-benciloxima de 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-4-ona; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE), la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, el cese del hábito de fumar, el trastorno esquizoafectivo, los trastornos bipolares y maníacos, la disminución de la función de SNC asociada con lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, y el dolor inflamatorio mediante la administración a un sujeto que lo necesite de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, y los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia (DCE) mediante la administración a un sujeto que lo necesite de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más antipsicóticos atípicos, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la esquizofrenia y los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia (DCE), o una de sus combinaciones mediante la administración a un sujeto que lo necesite de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dichos uno o más antipsicóticos atípicos.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente uno o más antipsicóticos atípicos.